

Tumores inductores de osteomalacia

En este número de la revista se comunican dos casos de tumores muy particulares tanto por sus manifestaciones clínicas como por sus caracteres histopatológicos y cuya extirpación es curativa¹⁻². Son tumores mesenquimáticos causantes de la llamada osteomalacia inducida por tumor (**Tumor-Induced Osteomalacia, TIO**), osteomalacia oncogénica (**OO**), u osteomalacia hipofosfatémica oncogénica (**OHO**). Tumores generalmente pequeños, ubicados en los tejidos blandos o los huesos, con caracteres histológicos heterogéneos, difíciles de localizar, a veces en sitios insólitos (extremos distales de dedos) y, por ello, tardíamente descubiertos. Causan osteomalacia, o raquitismo, porque sus células producen factor de crecimiento fibroblástico 23 (**Fibroblastic Growth Factor 23, FGF23**), una hormona fosfatúrica.

En esta nota, para no repetir lo dicho en recomendables artículos de fácil acceso, nos referiremos solo a algunos puntos que nos parecen de interés en la evolución del conocimiento de estos particulares tumores.

El tema ha sido tratado, en todos sus aspectos, en una reciente y exhaustiva puesta al día que menciona 31 casos propios con el cuadro clínico (**TIO syndrome**, osteomalacia oncogénica), pero en solo 19 consiguieron localizar el tumor, en 12 no pudieron encontrarlo³. Los aspectos histopatológicos específicos fueron analizados en el detallado artículo, resultado de la cooperación internacional, del 2004, que analiza 32 casos de tumores asociados a osteomalacia; incluye también dos casos por el aspecto histológico, "prototípico" de pertenecer a la especie, aunque no estuvieron acompañados por osteomalacia oncogénica. El artículo incluye (en *Table III*) los caracteres clínico-patológicos, los diagnósticos originales y los propuestos por los autores de la revisión de 109 casos publicados en inglés⁴. Poco se puede agregar al núcleo de tan formidable esfuerzo.

Se sostiene que Robert A. McCance fue el primero en comunicar el caso de un tumor inductor de osteomalacia, en 1947, en una chica de 15 años. Las manifestaciones clínicas recién desaparecieron con la extirpación de un tumor del fémur ("*degenerating osteoid*"). Sin embargo, McCance atribuyó el cuadro a resistencia a la vitamina D y su curación al tratamiento con altas dosis de esa vitamina⁵. Más clara es la comunicación de Andrea Prader y colaboradores quienes, en 1959, relataron que una niña de 11 años y medio desarrolló en un año un raquitismo grave que curó con la extirpación de un granuloma reparativo de células gigantes de una costilla; al tumor atribuyeron la secreción de una sustancia "raquitogénica"⁶.

Por muchos años, el diagnóstico histopatológico de los casos de este heterogéneo grupo de tumores se basó en la semejanza con algún patrón conocido, por el tejido predominante, o era una descripción. Basta ver, como ejemplo, los diagnósticos originales de los casos propios y ajenos en las tablas de la referencia 4 (hemangiopericitoma, hemangioma esclerosante, tumores osificantes, de células gigantes, condroides, fibro-adiposos, etc.).

En 1987, Weidner y Santa Cruz reducen la pluralidad de nombres y de conceptos, cuando publican un prolijo estudio de los caracteres histopatológicos de tumores asociados a osteomalacia o raquitismo. Es una colección de 17 casos (cinco propios y 12 solicitados a otros patólogos). Ya el título del artículo los califica como una entidad: *Phosphaturic Mesenchymal Tumors*. Al considerar los resultados, sostienen que pese al polimorfismo se pueden clasificar en cuatro grupos: el primero y más numeroso (10 casos), grupo con caracteres únicos que merece particular atención: tumores de tejidos blandos constituidos por tejido conectivo mixto de aspecto primitivo ("*primitive-appearing mixed connective tis-*

sue tumors”). Los otros tres grupos son tumores de hueso; el segundo grupo con caracteres del tipo osteoblastoma; el tercero tipo fibroma no osificante y el cuarto tipo fibroma osificante. Weidner y Santa Cruz dicen que no les queda claro cuál o cuáles son las células tumorales secretoras de la sustancia fosfática que, por otra parte, todavía no estaba identificada, “la llave para entender este fascinante síndrome”. Mientras tanto, prefieren llamar a estos tumores: *Phosphaturic mesenchymal tumor (mixed connective tissue variant)*, o *phosphaturic mesenchymal tumor (osteoblastoma-type variant)*, etc. El término del primer grupo, el más característico, se impone y, era inevitable, se transforma en la sigla PMTMCT⁷. Los tumores de este primer grupo son el prototipo⁴. Prototipo formado por células fusiformes o estelares con núcleos inconspicuos, con ninguna o pocas mitosis, inmersas en una matriz condroide, mixoide u osteoide con calcificaciones “sucias” y osteoclastos, y vascularización prominente con patrón de hemangiopericitoma.

Faltaba, en efecto, identificar la “llave”, la sustancia “raquitogénica”, fosfática, producida por los tumores. En 1988, un artículo comunica que a un hombre de 54 años con osteomalacia le extirparon un hemangiopericitoma del muslo izquierdo; extirpado el tumor la osteomalacia desapareció. Fragmentos del tumor se trasplantaron a ratones desnudos atímicos; los ratones desarrollaron tumores idénticos al original y osteomalacia. Extractos del tumor agregados a un cultivo de células tubulares renales inhibieron la actividad de la 25-hidroxivitamina D-1 alfa hidroxilasa, que convierte a la 25 hidroxí-vitamina D₃ en la forma biológica activa: 1,25-dihidroxí-vitamina D₃⁸.

Una publicación de 1994 relata que a una mujer de 47 años con osteomalacia le extirpan un hemangioma esclerosante de la parte anterior distal del muslo izquierdo; extirpado el tumor la osteomalacia desapareció. Como en el caso anterior, fragmentos del tumor se trasplantaron a ratones desnudos, otros se cultivaron. Los ratones trasplantados desarrollaron osteomalacia. Estudian los efectos del medio del cultivo donde crecieron las células tumorales sobre cultivos de células renales de comadreja. El medio de cultivo dializado inhibió “significativamente” el transporte de fosfato en las células renales. El medio de cultivo perdió el efecto inhibitorio cuando se hirvió por 10 minutos o se dializó contra una membrana capaz de filtrar partículas de 25-kDa⁹. En síntesis, un factor termolábil, con una masa entre 8 000 y 25 000 Da que inhibe la reabsorción de fosfato en los túbulos renales.

En el 2001 se estableció que el gen FGF23, antes identificado por sus mutaciones en el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, se encuentra sobre-expresado en los tumores inductores de osteomalacia. El producto del gen es un polipéptido de alrededor de ~26-kDa (251 aminoácidos)¹⁰.

En el 2003 se introdujo una técnica para determinar los valores normales de FGF23 en sangre circulante y lo encuentran elevado en un enfermo con osteomalacia oncogénica¹¹. También en el 2003 se desarrolló una técnica de inmuno-histoquímica para la demostración de FGF23 en los tejidos y, por ende, en los tumores sospechosos de segregarla¹². El exhaustivo estudio de la referencia 4, del 2004, ilustra ya los resultados de esta técnica (*Figure 6 D*; citoplasma de células fusiformes). En la actualidad, los ingredientes necesarios para la identificación de FGF23 en tejidos y células se obtienen en el comercio.

En el 2012 aparecen advertencias, algunas ya anunciadas en el artículo del 2004: hay PMTMCT, prototípicos por sus caracteres histológicos, a los que no acompaña una coetánea osteomalacia osteogénica y, agregan ahora, que lesiones óseas como los quistes óseos aneurismáticos y los fibromas condromixoides puede expresar el FGF23 sin estar acompañados de osteomalacia oncogénica¹³. Del 2012 es también una comunicación que sostiene que un PMTMCT se puede diagnosticar con una punción con aguja fina y “assist in pathologically confirming the clinical impression of OO, thus alleviating the need for a more invasive diagnostic surgical procedure”¹⁴. No hay problema capaz de amedrentar a los citopatólogos.

Muchas de las publicaciones que consideramos aquí comparten autores que se repiten y pertenecen a distintas instituciones, países y continentes; son consorcios o cooperativas de hasta 25 autores⁴. Son un buen ejemplo de la colaboración internacional, pero también de que artículos elaborados por tantas

manos son de lectura muy trabajosa. Y no solo por las engorrosas siglas, las extenuantes descripciones de las técnicas y la difícil comprensión para los casi legos en biología molecular pero con la responsabilidad del diagnóstico clínico, el histopatológico, y el tratamiento. Por otra parte, los cotidianos nuevos hechos se amontonan a los apenas aprendidos. Recordemos, como consuelo, que los hechos son también artículos perecederos.

Juan Antonio Barcat

e-mail: jabarcat@yahoo.com.ar

1. Serafini EAM, Pisarevsky AA, Plumet Garrido J, Zamora RJ, Petrucci EA. Osteomalacia inducida por tumor: Hemangiopericitoma rinosinusal. *Medicina (B Aires)* 2013; 73: 39-42.
2. Sánchez A, Castiglioni A, Cóccharo N, et al. Osteomalacia por tumor secretor de FGF-23. *Medicina (B Aires)* 2013; 73: 43-46.
3. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18: R53-77.
4. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity. An analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1-30.
5. McCance RA. Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. *Quart J Med* 1947; 16: 33-46 (Citado en 3 y 4).
6. Prader A, Illig R, Uehlinger E, Stalder G. Rickets following bone tumor. *Helv Paediatr Acta* 1959; 14: 554-65. (Citado en 3 y 4).
7. Weidner N, Santa Cruz D. Phosphaturic Mesenchymal Tumors. A Polymorphous Group Causing Osteomalacia or Rickets. *Cancer* 1987; 59: 1442-54.
8. Miyauchi A, Fukase M, Tsutsumi M, Fujita T. Hemangiopericytoma-induced osteomalacia: tumor transplantation in nude mice causes hypophosphatemia and tumor extracts inhibit renal 25-hydroxyvitamin D 1-hydroxylase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 46-53 (Abstract).
9. Cai Q, Hodgson SF, Kao PC, et al. Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 1994; 330: 1645-9.
10. White KE, Jonsson KB, Carn G, et al. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 497-500.
11. Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, et al. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4957-60.
12. Larsson T, Zahradnik R, Lavigne J, Ljunggren Ö, Jüppner H, Jonsson KB. Immunohistochemical detection of FGF-23 protein in tumors that cause oncogenic osteomalacia. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 269-76.
13. Graham R, Krishnamurthy S, Oliveira A, Inwards C, Folpe AL. Frequent expression of fibroblast growth factor-23 (FGF23) mRNA in aneurismal bone cysts and chondromyxoid fibromas. *J Clin Pathol* 2012; 10: 907-9.
14. William J, Laskin W, Nayar R, de Frias D. Diagnosis of phosphaturic mesenchymal tumor (mixed connective tissue type) by cytopathology. *Diagn Cytopathol* 2012; 40 (Suppl 2): E109-13.

Marco Polo describe un puente, piedra por piedra.

- Pero ¿cúal es la piedra que sostiene el puente? - pregunta Kublai Jan.

- El puente no está sostenido por esta piedra o por aquélla –responde Marco–, sino por la línea del arco que ellas forman.

Kublai permanece silencioso, reflexionando. Después añade:

- ¿Por qué me hablas de las piedras? Lo único que me importa es el arco.

Polo responde: -Sin piedras no hay arco.

Italo Calvino (1923-1985)

Las ciudades invisibles (1983). *Le città invisibile*. Traducción castellana de Aurora Bernárdez.

Barcelona: Minotauro, 1995, 2da. Edición, V, p 133